

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-146826

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>

A 61 K 37/02

識別記号

ABD

庁内整理番号

8615-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)6月18日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全8頁)

⑮ 発明の名称 安定な顆粒球コロニー刺激因子含有製剤

⑯ 特 願 昭62-178031

⑰ 出 願 昭62(1987)7月16日

優先権主張 ⑱ 昭61(1986)7月18日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭61-169486

㉑ 発 明 者 町 田 実 東京都豊島区高田3丁目41番8号 中外製薬株式会社内

㉒ 出 願 人 中外製薬株式会社 東京都北区浮間5丁目5番1号

㉓ 代 理 人 弁理士 越 堀 隆

# 明 細 書

## 1. 発明の名称

安定な顆粒球コロニー刺激因子含有製剤

## 2. 特許請求の範囲

(1) 顆粒球コロニー刺激因子と少なくとも一種の製薬上許容される界面活性剤とを含むことを特徴とする、安定な顆粒球コロニー刺激因子含有製剤。

(2) 上記界面活性剤を顆粒球コロニー刺激因子1重量部に対して1重量部～10,000重量部の範囲内の量で含有することを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の安定な顆粒球コロニー刺激因子含有製剤。

(3) 上記界面活性剤が非イオン界面活性剤であるソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオ

キシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンミツロウ誘導体、ポリオキシエチレンラノリン誘導体、ポリオキシエチレン脂肪酸アミド；陰イオン界面活性剤であるアルキル硫酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩、アルキルスルホコハク酸エステル塩；天然系の界面活性剤であるレシチン、グリセロリン脂質、スフィンゴリン脂質、ショ糖脂肪酸エステルから成る群から選ばれた少なくとも1種であることを特徴とする特許請求の範囲第1項または第2項に記載の安定な顆粒球コロニー刺激因子含有製剤。

## 3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は顆粒球コロニー刺激因子含有製剤に関し、特に容器壁上への吸着または会合、重合、酸化等による活性成分の損失、不活性化を有利に防止し、安定化させた顆粒球コロニー刺激因子含有製剤に関するものである。

従来の技術

最近では各種感染症の化学療法においては、耐性菌発生、原因菌の交代現象、あるいは高い副作用などが臨床的に重大な問題となっており、そのため、抗生物質、抗菌剤等による上記の如き化学的療法とは別に、感染菌宿主の防禦機能を活性化するような物質を用いることにより、上記化学療法の根本的な問題の解決を図ろうとする動きがある。即ち、例えば細菌感染の初期には宿主のもつ防禦機能のうちで白血球の貪食殺菌作用が最も強く影響すると考えられており、そこで好中球の増殖、分化成熟を促進することにより宿主の感染防

禦機能の亢進を図ることが重要と考えられる。このような作用を示す極めて有用な物質のひとつとして顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)があり、既にこれを用いた感染防禦剤が本出願人によって別途特許出願されている(特願昭60-23777号)。

発明が解決しようとする問題点

上記の如く、各種化学療法においては、各種の回避し得ない問題があり、そのために被感染体即ち宿主の防禦機能を賦活化し得るような物質を薬剤として用いる試みがなされている。

G-CSFは勿論、それ自身に宿主の防禦機能を賦活化する活性を有し、臨床上的治療効果をさらに十分に発揮すべく、上述した薬剤との併用の場合においても、その目的を遂行する上で極めて有用であることが判明した。

このG-CSFは極めて微量で使用され、通常成人一人当たり、0.1~500 $\mu$ g(好ましくは5~50 $\mu$ g)のG-CSFを含有する製剤を1~7回/週の割合で投与する。しかしながら、このG

とにある。

問題点を解決するための手段

本発明者等は上記目的とするG-CSF含有薬剤の安定性を改善すべく種々検討・研究した結果、製薬上許容される界面活性剤を添加することが有効であることを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明の安定なG-CSF含有製剤は、G-CSFと少なくとも1種の製薬上許容される界面活性剤とを含有することを特徴とする。

本発明におけるG-CSFは、例えば既に出願されている特願昭59-153273号、同60-269455号、同60-269456号、同60-270838号、同60-270839号の明細書に記載の各種方法に従って得ることができ、例えばヒトG-CSFは口腔底癌患者の腫瘍細胞から採取した細胞株(CNCM受託番号「1-315」、同「1-483」)の培養により、あるいは更にヒトG-CSFをコードする遺伝子を用いて組換え体DNAを作製し、これを適当な宿主細胞(例えば大腸菌、C127細胞、チャイニー

-CSFは、例えば注射用アンプル、注射器等の器壁に対し吸着性を示すことから、特にこの薬剤を水溶液等の注射薬として利用する場合には、アンプル等の容器、注射器等の器壁に吸着されてしまい、G-CSFの医薬としての活性を十分有効に発揮させることができず、あるいはこのような吸着に基く損失分を予め見積って余分に医薬中に添加しておかねばならない。

その上、G-CSFは不安定で、外的因子の影響を受け易く、温度、湿度、酸素、紫外線等に起因して会合、重合あるいは酸化などの物理的、化学的变化を生じ、結果として、大きな活性の低下を招く。

このことは、極めて微量の投与量のG-CSFを極めて正確に投与しようとする治療行為の完全な遂行を困難にする。

そこで、このような問題点を解決し、有効成分の活性の低下を十分に防止できる製品を開発する必要が生じる。本発明の目的はこのような点にあり、即ち安定なG-CSF含有製剤を提供するこ

ズハムスターの卵巣細胞等)で発現させるなどによって得ることができる。

本発明におけるG-CSFとしては高純度に精製されたヒトG-CSFであれば全て使用できるが、ヒトG-CSF産生細胞を培養して得られる培養上清から単離して得られるもの及びヒトG-CSF活性を有するポリペプチドをコードする遺伝子を組み込んだ組換えベクターで宿主を形質転換して得られる形質転換体が産生するヒトG-CSF活性を有するポリペプチドまたは糖蛋白質が好ましい。

具体的には、次の(i)及び(ii)で示すヒトG-CSFが特に好ましく用いられる。

(i) 次の理化学的性質を有するヒトG-CSF。

①分子量：ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法による測定で約 $19,000 \pm 1,000$ 。

②等電点： $pI = 5.5 \pm 0.1$ 、 $pI = 5.8 \pm 0.1$ 、 $pI = 6.1 \pm 0.1$ の三つの等電点のうち少なくとも1つを有する。

Thr Leu Gln Leu Asp Val Ala Asp Phe Ala Thr  
Thr Ile Trp Gln Gln Met Glu Glu Leu Gly Met  
Ala Pro Ala Leu Gln Pro Thr Gln Gly Ala Met  
Pro Ala Phe Ala Ser Ala Phe Gln Arg Arg Ala  
Gly Gly Val Leu Val Ala Ser His Leu Gln Ser  
Phe Leu Glu Val Ser Tyr Arg Val Leu Arg His  
Leu Ala Gln Pro (但しnは0又は1を表わし、  
nは0又は1を表わす)。

なおこれらのG-CSFの詳細な製造方法については、本出願人が先に出願した特願昭59-153273号、特願昭60-269455号、特願昭60-269456号、特願昭60-270838号、特願昭60-270839号明細書を参照されたい。

又、その他の方法としてG-CSF産生細胞と自己増殖能を有する悪性腫瘍細胞とを細胞融合して得られるハイブリドーマをマイトジェンの存在下または不在下で培養することによって得ることもできる。

これ等の方法で得られたヒトG-CSF含有液は必要により公知の手段でさらに精製、濃縮した

③紫外吸収：280nmに極大吸収を有し、250nmに極小値を持つ。

④N末端から21残基目迄のアミノ酸配列が次の如くである。

H<sub>2</sub>N-Thr-Pro-Leu-Gly-Pro-Ala-Ser-Ser-Leu-Pro-Gln-Ser-Phe-Leu-Leu-Lys-Cys-Leu-Glu-Gln-Val-

(ii) 下記のアミノ酸配列またはその一部で表わされるヒト顆粒球コロニー刺激因子活性を有するポリペプチド又はこれと糖鎖部を有する糖蛋白質を含有するヒトG-CSF。

(Met), Thr Pro Leu Gly Pro Ala Ser Ser Leu  
Pro Gln Ser Phe Leu Leu Lys Cys Leu Glu Gln  
Val Arg Lys Ile Gln Gly Asp Gly Ala Ala Leu  
Gln Glu Lys Leu (Val Ser Glu), Cys Ala Thr  
Tyr Lys Leu Cys His Pro Glu Glu Leu Val Leu  
Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Pro Trp Ala Pro  
Leu Ser Ser Cys Pro Ser Gln Ala Leu Gln Leu  
Ala Gly Cys Leu Ser Gln Leu His Ser Gly Leu  
Phe Leu Tyr Gln Gly Leu Leu Gln Ala Leu Glu  
Gly Ile Ser Pro Glu Leu Gly Pro Thr Leu Asp

後凍結保存とするかまたは凍結乾燥などの手段により水分を除去して保存することができる。

このようにして得たヒトG-CSFは全て本発明によって安定なG-CSF含有製剤とすることができる。

本発明の安定なG-CSF含有製剤を得るのに使用する界面活性剤としては、非イオン性界面活性剤、例えばソルビタンモノカプリレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミチートなどのソルビタン脂肪酸エステル；グリセリンモノカプリレート、グリセリンモノミリスチート、グリセリンモノステアレートなどのグリセリン脂肪酸エステル；デカグリセリルモノステアレート、デカグリセリルジステアレート、デカグリセリルモノリノレート等のポリグリセリン脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミチート、ポリオキシエチレンソルビタン

リオレート、ポリオキシエチレンソルビタンリステアレート等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンソルビットテトラステアレート、ポリオキシエチレンソルビットテトラオレートなどのポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル；ポリオキシエチレングリセリルモノステアレートなどのポリエチレングリセリン脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールジステアレートなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンラウリルエーテルなどのポリオキシエチレンアルキルエーテル；ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンプロピルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテルなどのポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル；ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテルなどのポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル；ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（ポリオキシエ

チレン水素ヒマシ油）などのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油；ポリオキシエチレンソルビットミツロウなどのポリオキシエチレンミツロウ誘導体；ポリオキシエチレンラノリンなどのポリオキシエチレンラノリン誘導体；ポリオキシエチレンステアリン酸アミドなどのポリオキシエチレン脂肪酸アミド等のHLB6～18を有するもの、陰イオン性界面活性剤、例えばセチル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイル硫酸ナトリウムなどの炭素原子数10～18のアルキル基を有するアルキル硫酸塩；ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム等の、エチレンオキシドの平均付加モル数が2～4でアルキル基の炭素原子数が10～18であるポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩；ラウリルスルホコハク酸エステルナトリウムなどといったアルキル基の炭素原子数が8～18のアルキルスルホコハク酸エステル塩、天然系界面活性剤、例えばレシチン、グリセロリン脂質；スフィンゴミエリンなどのスフィンゴリン脂質；炭素原子数12～18の脂肪酸のシロ糖脂肪酸エス

ルなどを典型的な例として挙げるができる。これらは、勿論単独であるいは2種以上の混合物として使用できる。

この界面活性剤は一般にG-C-S-F1重量部に対し1重量部～10,000重量部の範囲内で使用することが好ましい。

本発明のG-C-S-F含有製剤はその製剤化の目的に応じて希釈剤、溶解補助剤、等張化剤、賦形剤、pH調整剤、無痛化剤、緩衝剤、含硫還元剤、酸化防止剤等を含有してもよい。例えば含硫還元剤としてはN-アセチルシステイン、N-アセチルホモシステイン、チオクト酸、チオジグリコール、チオエタノールアミン、チオグリセロール、チオソルビトール、チオグリコール酸およびその塩、チオ硫酸ナトリウム、グルタチオン、並びに炭素原子数1～7のチオアルカン酸などのスルフヒドリル基を有するものなどを例示できる。

また、酸化防止剤としてはエリソルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、 $\alpha$ -トコフェロール、酢酸トコフェロ

ール、L-アスコルビン酸およびその塩、L-アスコルビン酸パルミテート、L-アスコルビン酸ステアレート、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、没食子酸トリアミル、没食子酸プロピルあるいはエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム(EDTA)、ピロリシ酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウムの如きキレート剤などを例示できる。

あるいはまた、賦形剤としてグリシン、システイン、スレオニン、シスチン、トリプトファン、メチオニン、リジン、ヒドロキシリジン、ヒスチジン、アルギニンなどのアミノ酸を添加してもよい。

本発明の安定化されたG-C-S-F含有製剤は経口、各種注射などの非経口等各種の投与形式で使用でき、該投与形式に応じた様々な剤形で実現できる。例えば、投与剤形としては錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、懸濁剤等の経口投与剤、あるいは静注、筋注、皮下注、皮内注用等の溶液、懸濁注射剤、凍結乾燥剤あるいは坐剤、経鼻剤、膺剤等の経粘膜投与剤形を典型的なものとして例示

できる。

#### 作用

上記の如く、感染症等の化学的療法においては、抗生物質、抗菌剤等の薬剤の他、患者の抵抗力、活性などといった免疫応答力にもとずいた防禦機能自体をも同時に改善するために、この目的で有効な成分を添加併用することが临床上極めて有効な手段であることが判明してきた。

この種の成分の一つであるG-C S Fは極めて微量で使用される。従って、G-C S Fを極低濃度の水溶液等として取扱う場合には、例えば注射器等に入れたり、アンプル等の容器に収容して使用されることが多いが、このような場合に、上記の如く成分の容器、注射器等の器壁に対する吸着性が高いことから、これらの器壁等に吸着してしまい、薬液中での有効濃度を、あるいは所定単位用量中の成分の目的とする活性を維持することが困難であるといった問題がみられた。従って、有効量以上の量を、吸着により失われる量を考慮し

て、予め添加しておく必要があった。

更に、特にG-C S Fについてみると、これは一般に不安定なものであり、温度、湿度、酸堿、紫外線等の外的因子によって大きな影響を受け、会合、重合あるいは酸化分解などの物理的、化学的变化を生じ活性の低下を招く。

そこで、本発明ではG-C S F含有製剤に界面活性剤を添加することにより上記諸問題点を解決した。このものの安定化および／または吸着防止効果の詳細な機構は不明であるが、たとえば、界面活性剤の存在下に於ては、疎水性活性蛋白であるG-C S Fの表面がこれによって被覆され可溶化されることにより、極微量成分としてのG-C S Fの器壁上での吸着が効果的に防止されているものと思われる。このような問題は注射用溶液、懸濁剤などにおいて顕著なものであるが、その他の錠剤等の製剤過程においても同様にみられる問題であり、界面活性剤の使用はこのような場合にも有効である。

更に、界面活性剤の添加によってG-C S Fは

大巾に安定化され、以下の実施例で実証するように長期に亘りG-C S Fの活性を有効に維持することができる。これは、界面活性剤の使用により、各活性成分分子相互が保護され、吸着による損失を防止し同時にこれらの間の会合、重合の確率が大巾に減じられるためであると思われる。

このような理由から、界面活性剤の添加量は、特にその下限は臨界的であり、G-C S F 1重量部に対し1重量部～10,000重量部の範囲内の量で含有することが望ましい。

上記の如く、効果的に器壁等への吸着が防止でき、更に安定性を向上させたことは、微量成分としてのG-C S Fの有効利用を可能とし、更に高価な成分の浪費が防止されることから、製品コストの低下を図ることにもつながる。

#### 実施例

以下、実施例によって本発明を更に具体的に説明する。しかしながら、本発明は以下の例によって何等制限されるものではない。

尚、以下の実施例においてG-C S Fの残存活性の測定は以下の如く実施した。

#### (a) マウス骨髓細胞を用いる軟寒天法

ウマ血清0.4ml、被検体0.1ml、C 3 H / H e N (メス) マウスの骨髓細胞浮遊液 0.1ml ( $0.5 \sim 1 \times 10^5$  有核細胞)、寒天を0.75%含む改変マッコイ5 A培養液 0.4mlを混合し、直径35mmの組織培養用プラスチックディッシュに入れて固まらせた後、37℃、5%炭酸ガス/95%空気、100%湿度の条件にて5日間培養し、形成されたコロニー数(50個以上の細胞からなる集落を1コロニーとする)を数え、1個のコロニーを形成する活性を1単位(Unit)とした。

尚、上記(a)の方法において用いた「改変マッコイ5 A培養液」は次の如くして作製した。

#### 「改変マッコイ5 A培養液(2倍濃度)」

マッコイ5 A培養液(ギブコ(GIBCO)社製) 12g、MEMアミノ酸ビタミン培地(日水製薬社製) 2.55g、重炭酸ナトリウム2.18g、ペニシリンGカリウム 50000単位を2回蒸留水 500mlに溶解後、

0.22  $\mu$ mのミリポアフィルターにて濾過滅菌を行った後使用した。

(b) 逆相系高速液体クロマトグラフィー法

C8逆相カラム(4.6mm $\times$ 300mm, 5  $\mu$ m)を用い、*n*-プロパノール、トリフルオロ酢酸を移動相に使用し、G-CSFとして1  $\mu$ g相当量以上を注入し、以下のグラジエント条件で残存活性の測定をする。

時間	溶媒(A)	溶媒(B)	グラジエント条件
0分	100%	0%	直線的グラジエント
15分	0%	100%	
25分	100%	0%	

溶媒(A) : 30% *n*-プロパノール、

0.1%トリフルオロ酢酸

溶媒(B) : 60% *n*-プロパノール、

0.1%トリフルオロ酢酸

測定波長 : 210nm

$$\text{残存率 (\%)} = \frac{\text{所定時間経過後の残存量}}{\text{初期量}} \times 100$$

本法で測定されたG-CSFの残存量は、上記

(a)のマウス骨髓細胞を用いる軟寒天法の測定結果と極めて高い相関性を示した。

実施例1

G-CSF 5  $\mu$ gに第1表に示す界面活性剤を添加し、更に凍結乾燥用の賦形剤としてアラニンとG-CSFに対して200重量部加えたG-CSF 5  $\mu$ g/ml含有製剤(20 mMリン酸緩衝液、100 mM塩化ナトリウム含有、pH7.4)を無菌的に調製し、次いで凍結乾燥剤を製造した。G-CSF活性の経時変化は上記(a)マウス骨髓細胞を用いる軟寒天法で測定した。結果は第1表に示す。尚、表中活性(%)とは、初期単位に対する相対的割合であり、以下の式で定義される。

$$\text{活性 (\%)} = \frac{\text{所定時間経過後の活性単位}}{\text{初期活性単位}} \times 100$$

凍結乾燥条件は以下の通りである：

安定化剤を添加したG-CSF溶液を無菌サルファ処理ガラスバイアルに入れ、-40℃以下で4時間凍結し、-40℃から0℃、真空度0.03から0.1 Torrで、48時間一次乾燥した。次いで0℃から20

℃、真空度0.03から0.08 Torrで12時間二次乾燥し、バイアル内部を無菌乾燥窒素ガスで大気圧になるまで置換する。次いで凍結乾燥用ゴム栓で打栓し、アルミニウムキャップで密封する。

第1表

界面活性剤	添加量 (重量部)	活 性 (%)	
		4℃6ヶ月 保存後	37℃1ヶ月 保存後
ソルビタンモノラウレート	100	91	80
グリセリンモノミリスレート	100	93	78
ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート	100	99	90
ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート	100	99	95
ポリオキシエチレンラウリルエーテル	100	98	90
ポリオキシエチレンポリオキシプロピルエーテル	100	100	94
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	100	101	92
ラウリル硫酸ナトリウム	1000	100	97
ラウリル硫酸ナトリウム	1000	98	86
レシチン	1000	100	85
ショ糖脂肪酸エステル(CS-1170)*	2000	96	82
無添加	—	72	55

\* CS-1170 :  
ショ糖モノステアレート + 結合脂肪  
[モノエステル 55%] [ステアリン酸約70%]  
[ジトリエステル 45%] [パルミチン酸約30%]

## 実施例 2

G-C S F 10  $\mu$  R に第 2 表に示す界面活性剤を添加した G-C S F 10  $\mu$  R / ml 含有製剤 (20 mM リン酸緩衝液、100 mM 塩化ナトリウム含有、pH 7.4) を無菌的に調製し、サルファ処理ガラスバイアル内に無菌的に充填、密封して G-C S F 溶液製剤を製造した。これらの溶液製剤について、G-C S F 活性の経時変化を実施例 1 と同様の方法で測定し、その結果を第 2 表に示した。

第 2 表

界面活性剤	添加量 (重量部)	活性 %		
		4℃ 7日間 保存後	4℃ 2ヵ月間 保存後	室温 1ヵ月 保存後
リネンモノラウレート	400	97	96	95
トリオクチルエーテルモノラウレート	400	100	96	94
トリオクチルエーテルモノラウレート	400	98	97	94
トリオクチルエーテルモノラウレート ブレンデッドモノラウレート	400	100	94	93
トリオクチルエーテルモノラウレート 硬化ヒマシ油	400	99	98	90
ラウリル硫酸ナトリウム	2000	97	93	87
レシチン	2000	97	94	90
無添加	—	72	61	47

## 実施例 3

G-C S F 10  $\mu$  R に第 3 表に示す界面活性剤を添加した G-C S F 10  $\mu$  R / ml 含有製剤 (20 mM リン酸緩衝液、100 mM 塩化ナトリウム含有、pH 7.4) を無菌的に調製し、サルファ処理シリコンコーティングガラスバイアル中に 1 ml 充填し、4℃で放置し、0.5、2 および 24 時間後の溶液中の G-C S F の残存活性を上記 (b) の逆相系高速液体クロマトグラフィー法により測定し残存率 (%) を求め、界面活性剤の G-C S F 吸着防止効果を評価した。その結果を第 3 表に示す。

第3表

界面活性剤	添加量 (重量部)	残 存 率 (%)			
		初期値	0.5時間後	2時間後	24時間後
ソルビタンモノオリーブレート	400	100	100	100	98
ポリオキシエチレンソルビタン モノステアレート	400	100	100	98	100
ポリオキシエチレン 硬化ヒマシ油	400	100	99	101	99
ラウリル硫酸ナトリウム	2000	100	100	99	97
レシチン	2000	100	99	100	98
無添加	—	100	91	72	73

発明の効果

以上詳しく述べたように、本発明によれば、製薬上許容される界面活性剤を所定濃度で使用したことにより、製剤中に極微量で存在するG-C S Fの、温度、湿度、酸素、紫外線等の外的因子にもとずく会合、重合、あるいは酸化もしくは容器壁等への吸着の結果として生ずる、有効成分の損失、活性の低下等に関する問題点を効果的に解決することが可能となった。

従って、患者に対するG-C S Fの投与量を極めて正確に投与、管理することが可能となり、しかも高価なG-C S Fの有効利用ができ、G-C S F含有製剤のコスト削減を図ることも可能となる。

特許出願人 中外製薬株式会社  
代 理 人 弁理士 越 場 隆